Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. Külz)

Über pharmakologische Wirkungen von α-Aminopyridin und Methylaminopyridin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Alma Bierwag
aus Tarutino (Bessarabien, Rumänien)

KIEL 1932
Druck von Schmidt & Klaunig

Nr. 19.
Rektoratsjahr 1932/33.

Referent: Prof. Dr. **Külz.**

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. **Külz,**
Dekan.

Über pharmakologische Wirkungen von *a*-Aminopyridin und Methylaminopyridin.

Pharmakologische Untersuchungen über Aminopyridin sind bisher nur von Pitini [1]) veröffentlicht. Es ist nach seinen Angaben ein Krampfgift, das bei Fröschen zwei Wirkungsphasen zeigt: Erregung und Paralyse. Es sollen beim Frosch 0,005 g Aminopyridin in den Rückenlumbalsack gegeben, tödlich wirken. Bei Kaninchen und Hunden soll die Dosis von 0,1 g/kg Tiergewicht starke Zukkungen hervorrufen, wobei die Tiere bald verenden. Außerdem hat Aminopyridin nach Pitini lokalanästhesierende Eigenschaften. 2 % ige Lösungen auf das Auge gebracht, hebt die Sensibilität der Cornea auf. Kürzlich wurde von Braams am hiesigen pharmakologischen Institut Aminopyridin an Kaninchen und Ratten untersucht. Braams untersuchte insbesondere, ob mit Aminopyridin die Narkosedauer bei Avertin-narkotisierten Kaninchen verkürzt werden kann, da Beobachtungen von Rollhäuser vermuten ließen, daß das Aminopyridin wie viele Krampfgifte analeptische Eigenschaften hätte. Er stellte bei diesen Untersuchungen fest, daß bei intravenösen Injektionen von Aminopyridin an narkotisierten Kaninchen die Atmung beschleunigt wird und daß die Tiere auf 0,02 g/kg Krämpfe bekommen und dann verenden. An nicht narkotisierten Tieren traten schon Krämpfe bei 0,01 g/kg intravenös auf. An Avertinkaninchen konnte er die Krämpfe umgehen, indem er kleine Dosen Aminopyridin langsam injizierte, zu gleicher Zeit erreichte er so gleichmäßige Atembeschleunigungen. Eine Weckwirkung hatte das Aminopyridin auf narkotisierte Kaninchen aber nicht. Bei weißen Ratten, die mit Medinal voll narkotisiert waren, trat nach Aminopyridin ebenfalls eine Anregung der Atmung ein, doch war sie nicht in allen Fällen gleichmäßig zu erzielen. Meine

[1]) Chemisches Zentralblatt 1917, Seite 893.

Aufgabe war, die Wirkung des Aminopyridins auf Atmung und Kreislauf genau zu analysieren und gleichzeitig sie mit der des Methylaminopyridins zu vergleichen, von dem man ähnliche Wirkungen erwarten konnte. Da über die Giftigkeit und die Wirkungen des Methylaminopyridins bisher nichts bekannt ist, stellte ich zuerst vergleichende Untersuchungen mit Aminopyridin und Methylaminopyridin an weißen Mäusen an.

Untersuchungen über α-Aminopyridin an der weißen Maus.

Aminopyridin wurde den weißen Mäusen subkutan injiziert. Zuerst gab ich kleine Dosen von 0,02 mm/g; da man aber kaum eine Veränderung sah, injizierte ich höhere Dosen von 0,04 mm/g. Nach dieser Dosis wurden die Mäuse erst unruhig, bekamen nach etwa 30 Minuten Krämpfe, von denen sie sich aber bald erholten. Nach Dosen von 0,05 mm/g traten nach vorausgegangener Unruhe schwere Krämpfe ein. Die Mäuse gingen meist ein und jedesmal nur eine oder zwei von fünf gespritzten Mäusen erholten sich wieder. Ähnliche Wirkungen hatte die Dosis von 0,06 mm/g Maus. Mäuse mit 0,07 mm/g starben aber alle während der Krämpfe. Die Krämpfe verliefen derart, daß das Tier am ganzen Körper anfing zu zittern, sich auf die Hinterbeine stellte und unter dauerndem Hüpfen schrie. Die Krampfdosis des Aminopyridins liegt also bei der weißen Maus ungefähr bei 0,04 mm/g, während die Letaldosis etwa um 0,05 mm/g liegt.

Untersuchungen über Methylaminopyridin an der weißen Maus.

Meine Erwartung, daß Methylaminopyridin ungefähr ähnliche Wirkungen hervorbringen würde, erfüllte sich nicht. Merkwürdigerweise blieben Mengen, die denen entsprachen, die beim Aminopyridin verwendet wurden, völlig wirkungslos. Ich ging in der Dosierung rasch höher und sah bei 0,4 mm/g eigentlich nur, daß die Maus ein wenig zitterte, sich dann aber wie schlafend hinsetzte. Bei der Dosis von 0,5 mm/g, also 10 mal höher als mit Aminopyridin, zitterte die Maus auch ein wenig, saß dann wie schlafend und verendete unter leichten Zuckungen. Diese Versuche wiederholte ich einige Male, und es war immer das gleiche Bild, so daß ich annehmen kann, die Letaldosis von Methylaminopyridin ist 0,5 mm/g Maus. Weil das Wirkungsbild des Methylaminopyridins

so ganz anders war als erwartet wurde, nämlich keine ausgesprochenen Krämpfe auftraten, sondern Erscheinungen einer leichten Narkose, versuchte ich in den folgenden Untersuchungen festzustellen, ob es nicht möglich wäre, die Krämpfe, die durch Aminopyridin hervorgerufen werden, mit Methylaminopyridin zu beseitigen.

Untersuchungen über ein Gemisch von Aminopyridin und Methylaminopyridin.

Den Mäusen wurde die Letaldosis von 0,06 mm/g Aminopyridin subkutan injiziert. Ich wartete, bis sich Krämpfe einstellten und spritzte dann Methylaminopyridin 0,2 mm/g. Die Tiere bekamen darauf aber noch stärkere Krämpfe und gingen schnell ein. Nun gab ich nur die Krampfdosis von 0,04 mm/g Aminopyridin, wartete auch hier, bis sich Krämpfe einstellten, injizierte dann 0,2 mm/g Methylaminopyridin. Die Krämpfe wurden daraufhin wieder schwerer und das Tier starb auch. Dosen von 0,02 mm/g Aminopyridin und 0,2 mm/g Methylaminopyridin, also die Hälfte der Krampfdosis beider Substanzen, bewirkten zu gleicher Zeit gespritzt auch schwere Krämpfe und den Tod der Tiere, während dieselben Dosen im Zwischenraum von einer Stunde injiziert, weder Krämpfe noch Tod herbeiführten. Ich gewann aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen den Eindruck, als ob die beiden Substanzen sich hinsichtlich ihrer Krampfwirkung addierten.

Blutdruckversuche mit Aminopyridin und Methylaminopyridin am Kaninchen.

Daß Aminopyridin ein Krampfgift ist, wurde schon von Pitini angegeben. Aus Braams Untersuchungen ist zu ersehen, daß es die Respiration beschleunigt und vertieft. Über eine Wirkung auf den Blutdruck war bisher nichts bekannt. Ich benutzte die folgende Versuchsanordnung: In die Vena jugularis der einen Seite wurde eine Hahnkanüle eingebunden. Der Druck der Carotis der andern Seite wurde mit einem Membranmanometer geschrieben. Um bei den langdauernden Versuchen Gerinnungen zu verhüten, wurde Natriumkarbonat in der von Paul Trendelenburg [2]) angegebenen

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 216.

Weise langsam infundiert. Zur Messung der Atemfrequenz und des Atemvolumens wird in die Trachea eine Kanüle eingeführt, die mit einer im Nebenschluß liegenden Marey'schen Kapsel und einer 3 Liter-Gasuhr im Strom der Exspirationsluft in Verbindung steht. Der Zeiger der Gasuhr war, wie das zuerst von Gremels [3]) angewendet wurde, mit einem Schreibhebel verbunden, der die Umdrehungen der Uhr in Form einer Sinuskurve aufschrieb. Die Entfernung zweier Maxima oder Minima entsprach dem einer Umdrehung = 3 Liter.

Zum Versuch werden dem Kaninchen in Narkose kleine Dosen von 3 mg/kg Aminopyridin injiziert. Dabei kann man beobachten, daß nach jeder Injektion die Atmung beschleunigt wird, das Atemvolumen zunimmt und der Blutdruck ein wenig steigt. Die Wirkungen sind nicht anhaltend, sondern klingen bald ab, wie aus Tab. 1 zu sehen ist. Das Atemvolumen wird um 50 % gesteigert. Besonders deutlich ist die anregende Wirkung auf die Atmung, wenn das Atemzentrum durch Morphin geschädigt ist. Wie Tab. 1 zeigt, setzte die intravenöse Injektion von 10 mg Morphin pro kg in zwei Abteilungen injiziert, das Minutenvolumen von ca. 1 Liter pro Minute auf 0,63 Liter pro Minute herab. 3 mg/kg Aminopyridin steigern das Atemvolumen auf 1,2 Liter/Minute. Die gleiche Menge nach 18 Minuten noch einmal gespritzt von 1,2 Liter/Minute auf 1,5 Liter/Minute. Wie Aminopyridin auf verringerten Blutdruck und verlangsamte Atmung einwirkt, soll im folgenden beschrieben werden.

Es ist bekannt, daß Avertin das Atemzentrum und Vasomotorenzentrum schädigt. Deshalb wird einem Kaninchen, um Verlangsamung der Atmung und niederen Blutdruck zu erhalten, Avertin rektal oder auch intravenös gegeben. Nachdem dann die Atmung verlangsamt und der Blutdruck ziemlich gesunken ist, wird durch Injektion von etwa 3—6 mg/kg Aminopyridin starke Blutdruck- und Atemsteigerung erzielt. Der schnelle Anstieg des Blutdrucks sinkt in einigen Minuten aber immer wieder etwas ab. Erst nach Wiederholung der Aminopyridindosen wird dann ein mehr konstanter Anstieg erreicht. Daß der Blutdruck nicht sekundär durch die Vergrößerung des Atemvolumens gehoben wird, geht daraus hervor, daß der Blutdruck ansteigt noch ehe die At-

[3]) Arch. exper. Pathol. und Pharmakol. 1931, Bd. 162, 29.

mung verbessert ist. Die Vermehrung des Atemvolumens tritt mitunter erst ¾ Minuten nach der Blutdrucksteigerung ein. Um ganz sicher zu sein, daß die Hebung des Blutdrucks nicht nur eine sekundäre Folge der Verbesserung der Respiration wäre, stellte ich einige Versuche mit künstlicher Respiration an, durch die die Versorgung mit Sauerstoff sicher gewährleistet war. Unter diesen Bedingungen kann man, da man die Lähmung des Atemzentrums nicht zu fürchten braucht, größere Avertindosen verwenden, die den Blutdruck stark und anhaltend senken. Es zeigt sich dann (Tab. 2), daß Aminopyridin auch jetzt eine steigernde Wirkung ausübt. Dem Tier werden 0,6 g/kg Avertin rektal gegeben, der Blutdruck sinkt allmählich bis auf 25 mm herab. Kleinere Dosen Aminopyridin von je 4 mg/kg verursachen jedesmal einen Anstieg des Blutdrucks aufs Doppelte, der aber nach einigen Minuten immer wieder absinkt. Erst nachdem die Krampfdosis annähernd erreicht ist, bleibt der Blutdruck konstant höher. Nach einigen weiteren Injektionen treten Krämpfe auf. Näheres siehe Tab. 3. Zur Entscheidung der Frage nach dem Angriffspunkt des Aminopyridins, ob nur am Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata, oder auch an den untergeordneten Rückenmarkszentren oder aber an den peripheren Gefäßen, werden zur Ausschaltung des Einflusses der Medulla oblongata Versuche am dekapitierten Tier ausgeführt. Der Versuch wurde zuerst an einer Katze, dann an Kaninchen gemacht. In beiden Fällen ist der Anfangsblutdruck auch ohne Avertin ziemlich niedrig, was auf die vorhergehende Dekapitierung zurückzuführen ist. Nach Aminopyridininjektionen von je 3,5 mg und 7 mg/kg steigt der Blutdruck jedesmal an, um bald wieder zu sinken. Erst nach etwa 100 mg Aminopyridin bleibt er auf der Höhe von ungefähr 30 mm und es stellen sich auch jetzt Krämpfe ein. Genaue Angaben darüber sind in Tab. 4.

Es ist demnach wahrscheinlich, daß die Blutdrucksteigerung durch Erregung vasokonstriktorischer Rückenmarkszentren wenigstens zum Teil zustande kommt. Dennoch wäre es möglich, daß die Blutdrucksteigerung noch peripherer als in den Rückenmarkszentren ausgelöst wird, nämlich in der Gefäßperipherie oder sekundär durch die Muskelkrämpfe. Zur Ausschaltung der zuletzt erwähnten Möglichkeit wird im nächsten Versuch die Muskulatur durch Curare gelähmt. Curare wurde intravenös gegeben; die Lähmung der Endplatten durch elektrische Reizung des Nervus

ischiadicus kontrolliert. Es zeigt sich nun während des Versuchs auch bei gelähmten peripheren Nerven Blutdrucksteigerung. Die Curarewirkung ist hinreichend, um fast die gesamte Körpermuskulatur in Ruhe zu halten. Nur einige leichte Zuckungen in den Bauchdecken wurden beobachtet. Nach 80 mg Aminopyridin in Dosen von 30 und je 20 mg gespritzt, tritt Blutdrucksteigerung ein. Zuletzt wird noch das Rückenmark entfernt. Während des Ausbohrens des Rückenmarks steigt der Blutdruck infolge mechanischer Reizungen sehr hoch und zwar bis auf 180 mm. Aminopyridin kann also auch am dekapitierten Tier Krämpfe hervorrufen und den Blutdruck steigern, nur sind hier größere Dosen nötig als bei erhaltenem Einfluß der Medulla oblongata. Daß die Blutdrucksteigerung nicht durch die Muskelkrämpfe zu erklären ist, geht aus den Versuchen an curarisierten Tieren hervor. Die einzelnen Dosierungen sind in Tab. 5 genau angegeben.

Alle diese Untersuchungen ergeben, daß Aminopyridin ein Krampfgift ist, das nicht nur die Atmung steigert, sondern auch den Blutdruck und daß die Krämpfe nicht allein bei Vorhandensein des gesamten Gehirns entstehen, sondern auch, wenn nur noch das Rückenmark erhalten ist.

Blutdruckuntersuchungen am Kaninchen mit Methylaminopyridin.

Die Ergebnisse der Untersuchungen des Methylaminopyridins an den Mäusen waren so überraschend, daß ich, um genaueres über diese Substanz zu erfahren, am Kaninchen damit Versuche machte. Dem Kaninchen wurden zuerst kleine Mengen intravenös gegeben. Da sich aber weder am Blutdruck noch an der Atmung bedeutende Veränderungen zeigten, gab ich größere Dosen und es traten erst bei 600 mg Methylaminopyridin Wirkungen auf, nämlich: Atemverlangsamung und Zuckungen, zugleich sank der Blutdruck. Nach weiteren 100 mg steht die Atmung, das arterielle Blut ist venös gefärbt und das Tier hat schwere Krämpfe, dabei knirscht es mit den Zähnen. Bei Einsetzung der künstlichen Atmung vergehen die Krämpfe, der Blutdruck steigt und das Blut wird wieder hell. Das Tier bekommt nach nochmaliger Injektion von 60 mg Methylaminopyridin Erstickungsanfälle und Blutdrucksenkungen, was alles durch Einschaltung der künstlichen Atmung wieder behoben werden kann. Um zu sehen, ob sich Methylaminopyridin mit

Aminopyridin auch am Kaninchen in ihrer Wirkung addieren, wenn man sie zusammen zuführt, machte ich Versuche an Avertin-narkotisierten Kaninchen. Nachdem der Blutdruck etwas gesunken war, gab ich Methylaminopyridin hinzu, darauf noch weiteres Sinken. Kleine Mengen Aminopyridin können den Blutdruck nicht heben, er sinkt noch mehr und zugleich stellen sich Erstickungsanfälle und sehr schwere Krämpfe ein. Schaltet man die künstliche Atmung ein, so erholt sich das Tier. Je mehr ihm von diesen Substanzen zugeführt werden, desto schwerer werden die Anfälle. Nachdem das Tier noch einige Anfälle überstanden hat, verendet es.

Man sieht also auch hier deutlich, daß Aminopyridin und Methylaminopyridin zusammen injiziert, eine viel stärkere toxische Wirkung haben, als wenn man sie einzeln gibt. Methylaminopyridin kann allein nur in großen Mengen Krämpfe verursachen, deren Bild aber anders ist als das der Aminopyridinkrämpfe. Wo nun der Angriffspunkt des Methylaminopyridins ist, geht aus meinen Versuchen nicht hervor, darüber müßten noch nähere Untersuchungen angestellt werden.

Tabelle I.

Kaninchen 3200 g Urethan-Narkose.

Zeit	Aminopyridin	Blutdruck	Atemvolumen
11,30		80 mm	3 L/3 1/2 Minuten
11,35		80 mm	3 L/3 1/2 "
11,42	10 mg	85 mm	3 L/2 "
11,47		80 mm	3 L/3 1/2 "
11,52	10 mg	95 mm	3 L/3 "
12,07	10 mg	95 mm	3 L/3 "
12,12	10 mg	120 mm	3 L/2 "
12,20		110 mm	3 L/3 "
12,45		100 mm	3 L/3 1/2 "
13,00		100 mm	3 L/4 "
	Morphin		
13,04	15 mg	90 mm	3 L/4 "
13,17	15 mg	85 mm	3 L/4 3/4 "
	Aminopyridin		
13,27	10 mg	90 mm	3 L/2 1/2 "
13,45	10 mg	90 mm	3 L/2 "

Versuch zu Ende.

Tabelle II.

Kaninchen 3200 g.

Zeit	Avertin	Aminopyridin	Blutdruck	Atemvolumen	Bemerk.
11,15			100 mm	3 L/3½ Min.	
11,36	0,3 ccm/kg rectal				
11,43			70 mm	0	Zeiger schreibt nicht
11,48				3 L/8 Min.	
11,56				3 L/7 „	
12,03			70 mm		
12,04		10 mg	70 mm	3 L/5½ Min.	
12,43			80 mm		Tier unruhig
12,55			90 mm	3 L/4 Min.	
13,08	0,2 ccm/kg rectal				
13,18			50 mm	3 L/4½ Min.	
13,25	0,2 ccm/kg rectal		80 mm	3 L/4½ Min.	
13,40	10 ccm 1%ig i. v.		45 mm		
14,02	5 ccm 2%ig i. v.		40 mm	3 L/5½ Min.	
14,06		10 mg			
14,08			90 mm	3 L/2 Min.	
14,29	10 ccm 2%ig i. v.		90 mm	3 L/2½ Min.	
14,33			40 mm	3 L/5½ Min.	
14,45	10 ccm 2%ig i. v.		80 mm	3 L/2½ Min.	
14,47			50 mm		Atemvolumen schreibt fast nicht
14,49		10 mg	140 mm	3 L/2 Min.	
14,59			80 mm	3 L/3 Min.	hält so an.

Versuch zu Ende.

Tabelle III.

Kaninchen 2300 g.

Zeit	Avertin	Aminopyridin	Blutdruck	Bemerkungen
11,47			95 mm	künstl. Atmung
12,03	0,6 g/gk			
12,04			85 mm	
12,05			65 mm	
12,06			45 mm	
12,08			35 mm	
12,12			25 mm	
12,13		10 mg	55 mm	
12,18			25 mm	
12,19		10 mg	45 mm	
12,26			25 mm	
12,27		10 mg	50 mm	
12,37			25 mm	
12,38		10 mg	30 mm	
12,39		10 mg	50 mm	
12,40			45 mm	
12,43			35 mm	
12,56		10 mg		
12,57		10 mg		
12,58		10 mg	55 mm	
13,24			50 mm	
13,25			90 mm	1 Minute lang die Atmung abgestellt.
13,29			50 mm	
13,30		40 mg	55 mm	
13,33				Krämpfe
13,40			50 mm	

Tabelle IV.

Kaninchen 2900 g, dacapitiert.

Zeit	Aminopyridin	Blutdruck	Bemerkungen
12,04		20 mm	
12,08	10 mg	20 mm	
12,12	10 mg	20 mm	
12,14	10 mg	20 mm	
12,15	10 mg	20 mm	
12,16	10 mg	20 mm	
12,18	20 mg	20 mm	
12,20	20 mg	20 mm	
12,22		25 mm	linke Pfote zuckt
12,23	20 mg	50 mm	
12,27		45 mm	Zuckungen
12,33	20 mg	35 mm	
12,41		40 mm	Atmung abgestellt
	Avertin		
12,45	5 ccm 3%ig i. v.	30 mm	
	Aminopyridin		
12,50	20 mg	9 mm	Tier tot.

Tabelle V.

Kaninchen 2700 g, decapitiert.

Zeit	Curare	Aminopyridin	Blutdruck	Bemerkungen
11,45			20 mm	Ischiadicus positiv
11,50	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,51	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,52	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,53	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,55	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,58	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
11,59	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
12,00	1 ccm 0,1%ig		20 mm	„ „
12,01	1 ccm 0,1%ig		20 mm	wenig positiv
12,04	0,3 ccm 1%ig		20 mm	Ischiadicus negativ
12,09		30 mg	30 mm	leichte Zuckungen
12,14	0,5 ccm 1%ig		30 mm	
12,19	0,5 ccm 1%ig		30 mm	Ischiadicus negativ
12,23		30 mg	150 mm	
12,28	1 ccm 1%ig		90 mm	sinkt langsam ab
12,38	0,5 ccm 1%ig		25 mm	
12,39		20 mg	100 mm	
12,48			30 mm	
12,49			110 mm	Rückenmark entfernt
12,50			180 mm	Tier tot.

Lebenslauf.

Ich, Alma Bierwag, wurde in Tarutino, Rumänien, am 18. Oktober 1908 geboren. Nachdem ich das Abitur in Tarutino am deutschen Mädchengymnasium im Jahre 1926 bestanden hatte, kam ich im Herbst 1928 an die Universität zu Tübingen, wo ich nach 3 Semestern die zahnmedizinische Vorprüfung ablegte. Im April 1932 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen in Kiel.